Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor :Professor Dr. med. O. Geßner

STANFORD 1939 LIBRARY

Vergleichende Versuche über die analgetische Wirkung von Veronal-Pyramidongemischen bei normalen und großhirnlosen Mäusen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

KARL WELKE
aus Stettin

Halle (Saale) 1938

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor :Professor Dr. med. O. Geßner

Vergleichende Versuche über die analgetische Wirkung von Veronal-Pyramidongemischen bei normalen und großhirnlosen Mäusen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

KARL WELKE
aus Stettin

Halle (Saale) 1938

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

1. Berichterstatter: Doz. Dr. med. K. Pohle.

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Geßner.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1937.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Vor einigen Jahren wurden im hiesigen Institut eine Reihe von Schlaf- und Fiebermitteln miteinander kombiniert und vergleichend auf ihre schmerzstillende Wirkung geprüft (1, 2, 3). Darunter befand sich auch die Kombination Veronal-Pyramidon, der das bekannte von Starkenstein (4, 5) empfohlene Markenpräparat Veramon entstammt. Bei der Untersuchung dieser Mischung kamen Pohle und Spieckermann zu wesentlich anderen Ergebnissen als Starkenstein, vor allem fanden sie keine Potenzierung der schmerzstillenden Wirkung, sondern umgekehrt einen Antagonismus, und dieser abweichende Befund veranlaßte Starkenstein (6) dazu, die Arbeit von Pohle und Spieckermann einer eingehenden Kritik zu unterziehen.

Die Mehrzahl der Einwände, die Starkenstein bei dieser Entgegnung vorgebracht hat, haben ihre Widerlegung inzwischen schon erfahren (7, 8), und auch sein Haupteinwand ist in den meisten Punkten bereits richtiggestellt. Seine These, daß zur Analgesieprüfung der Tierversuch überhaupt unbrauchbar ist, und daß die Fehler zahllos und unübersehbar sind, wurde von Pohle und Nietschmann (8) wesentlich eingeschränkt. Sie konnten zeigen, daß von den zahlreichen aufgezählten Fehlern nur ein einziger sich nicht ausschalten läßt, daß es aber gelingt, die Reichweite dieses Fehlers abzugrenzen, und eine entsprechende Nachprüfung ergab, daß bei den Tierversuchen von Pohle und Spieckermann dieser Mißstand kaum eine entscheidende Rolle gespielt haben kann.

Da die Frage der tierexperimentellen Schmerzprüfung von grundsätzlicher und weittragendster Bedeutung ist, so haben wir uns aber mit diesem Erfolg noch nicht zufriedengegeben, wir haben vielmehr versucht, die Fehlergrenzen des Tierversuches auch noch auf andere Art und Weise abzugrenzen als wie das bei Pohle und Nietschmann geschehen ist, und tatsächlich kamen wir dabei zu gut übereinstimmenden Ergebnissen, und es glückte uns, die Brauchbarkeit des Tierversuches auch auf diesem Wege zu erhärten.

Über den Ausfall unserer Versuche und die Art ihrer Durchführung soll im folgenden berichtet werden. Aber ehe wir uns der eigenen Arbeit zuwenden können, müssen wir zunächst den von Starkenstein eingenommenen Standpunkt kurz umreißen, und vor allem müssen wir ausführlich auf die Gegeneinwände eingehen, die Pohle und Nietschmann vorgebracht haben. Beides ist für das Verständnis der folgenden Auseinandersetzungen unerläßlich.

Was zunächst die grundsätzlich ablehnende Haltung anbetrifft, die Starkenstein dem Tierversuch gegenüber einnimmt, so begründet er sie hauptsächlich mit dem subjektiven Charakter des Schmerzgefühls. Der Schmerz als subjektives Symptom läßt sich beim Tier nach Starkenstein nicht unmittelbar messen, er läßt sich nur mittelbar aus Abwehrreaktionen erschließen, und da nun die Beziehungen zwischen empfundenem Schmerz und solchen Abwehr-

reaktionen nach ihm nur lockere sind, da es nicht selten vorkommt, einerseits daß bei erloschenem Bewußtsein noch Abwehrreaktionen ablaufen und andererseits, daß bei erhaltenem Bewußtsein Abwehrreaktionen fehlen, so verwirft Starkenstein den Tierversuch gänzlich und vertritt den Standpunkt, daß „die zentralanalgetische Wirkung nur durch den Versuch am Menschen gezeigt werden kann".

Gegenüber diesem völlig absprechenden Urteil haben Pohle und Nietschmann den Tierversuch in der Weise zu verteidigen gesucht, daß sie einzeln und der Reihe nach alle von Starkenstein vorgebrachten Gründe auf ihre Berechtigung prüften, und sie kamen dabei, wie schon angedeutet, zu dem Ergebnis, daß Abwehrreaktionen als Schmerztest nicht ganz so unzuverlässig sind, wie Starkenstein es hinstellt, und es gelang ihnen der Nachweis, daß man bei vorsichtigem Vorgehen sowohl bei positivem als bei negativem Ausfall aus dem Tierversuch seine Schlüsse zu ziehen vermag.

Was zunächst den negativen Ausfall anbelangt, d. h. also das Ausbleiben jeglicher Abwehr bei schmerzhaften Reizen, so war es für Pohle und Nietschmann hier nicht besonders schwer, den Einwänden Starkensteins entgegenzutreten, denn die einzigen Bedenken, die er äußert, sind, daß Schrecklähmung oder absichtlich unterdrückter Schmerz das Ergebnis verfälscht haben könnten.

Die Beürchtung, daß der Schmerz bewußt und gewollt unterdrückt sein könnte, haben Pohle und Nietschmann mit dem Hinweis entkräftet, daß eine solche Beherrschung erstens umso schwieriger sein wird, je quälender und heftiger der Schmerzreiz ist; denn Naturen wie Mucius Scävola sind sicherlich Ausnahmen; und zweitens wird sie auch umso unvollkommener sein, je weniger entwickelt die psychischen Hemmungen bei dem betreffenden Einzelwesen sind, hat doch Starkenstein selbst darauf hingewiesen, daß in der Regel beim Kind die Schmerzäußerungen lebhafter sind, als bei einem gereiften erwachsenen Mann. Nun haben aber Pohle und Spieckermann bei ihren Versuchen erstens einen nach Möglichkeit maximalen Schmerzreiz gesetzt und zweitens an der Maus gearbeitet, also einem kleinen Säuger, dessen zentrale Hemmungen sicherlich mehr der kindlichen Stufe entsprechen, wenn sie nicht noch darunter stehen, und so ist der ersten Fehlerquelle wohl kaum besondere Bedeutung beizumessen.

Und ebensowenig ist die Schrecklähmung nach Pohle und Nietschmann ein Hindernis, welches die Verwendung des Tierversuches ausschließt. Daß Zustände vorkommen, wie Starkenstein sie geschildert hat, daß man z. B. an unnarkotisierten Kaninchen unter Umständen eingreifende Operation vornehmen kann, ohne daß sie nennenswerte Schmerzäußerungen von sich geben, wird selbstverständlich auch von Pohle und Nietschmann nicht geleugnet, aber sie wiesen demgegenüber daraufhin, daß sich dieser Zustand durch geeignete Vorbehandlung überwinden läßt. Gewöhnt man die Mäuse allmählich an die menschliche Hand, indem man sie täglich aus dem Glase nimmt, und sie gelegentlich prüft, so sieht man, daß die Schreckhemmung nach kurzer Zeit verloren geht, und wenn

einmal die Sperrung durchbrochen ist, kehrt sie auch nicht wieder. Die Tiere lassen sich also „erziehen", wie Hildebrandt (9) das bei seinen Meerschweinchen nennt, und tatsächlich haben Pohle und Spieckermann seinerzeit schon betont, daß hinsichtlich der Schmerzreaktion alle Mäuse einer Vorprüfung unterworfen wurden.

Weder Selbstbeherrschung noch Schrecklähmung sind danach unvermeidliche Fehlerquellen, und zum Überfluß haben Pohle und Nietschmann außerdem noch geltend gemacht, daß die Arbeit von Pohle und Spieckermann ja den Charakter einer statistischen Untersuchung trägt, d. h. sie stützt sich auf ein großes Tiermaterial: Zur Durchprüfung der Kombination wurden mehr als 100 Mäuse angesetzt, jeder Mischpunkt ist durchschnittlich mit 2 Mäusen belegt, und bei der von Pohle und Nietschmann vorgenommenen Nachuntersuchung, die das alte Ergebnis bestätigt, ist jeder Punkt sogar durch fünf Tiere gesichert. Sollte also unter den Versuchsmäusen tatsächlich noch dieser oder jener Versager gewesen sein, so würde der Fehler auch durch die Vielzahl normalreagierender Tiere ausgeglichen.

Aus den bisherigen Überlegungen folgt zunächst nur, daß der Tierversuch nach der negativen Seite hin zuverlässig ist, dagegen ist damit noch nicht bewiesen, daß er auch nach der positiven Seite hin brauchbar ist, d. h. daß man umgekehrt aus vorhandener Abwehr auf vorhandenen Schmerz schließen kann. Das wahrscheinlich zu machen, ist bedeutend schwieriger, und hier standen Pohle und Nietschmann vor der Notwendigkeit, ausgedehnte eigene Versuche in Angriff zu nehmen.

Von zwei Einwänden, die Starkenstein angeführt hat, um das Gegenteil zu beweisen, ist das erste Beispiel allerdings schlecht gewählt. Wenn Starkenstein nämlich glaubte, daß eine positive Schmerzreaktion unter Umständen schon durch motorische Erregungszustände vorgetäuscht werden kann, wie sie nach großen Gaben von Pyramidon auftreten oder bei der Katze noch Morphin, so kann man ihm hier schwer beistimmen, vielmehr haben Pohle und Nietschmann ihm auf Grund der im hiesigen Institut gesammelten Erfahrungen entgegengehalten, daß man auch in solchen Fällen die Schmerzreaktion noch ganz gut erkennen und von anderen Bewegungen unterscheiden kann. Berücksichtigt man erstens, daß die Abwehrreaktion stets in deutlicher Abhängigkeit vom gesetzten Schmerzreiz auftritt, während eine zentrale Erregung sich in spontanem Bewegungsdrang äußert, und bedenkt man zweitens, daß die Abwehrreaktion, wie der Name ja schon sagt, den Charakter der Abwehr oder Flucht besitzt, während bei spontaner Unruhe diese Zweckbeziehung fehlt, dann läßt sich bei einiger Übung und Beobachtungsgabe eine Verwechslung sehr wohl vermeiden, und gerade die Morphinkatze, auf die Starkenstein hingewiesen hat, ist kein besonders glückliches Beispiel, denn Eddy (10) hat zur Analgesieprüfung der Opiumalkaloide dies Tier mit Erfolg benutzt, d. h. er konnte trotz bestehender motorischer Unruhe die Schmerzgrenzen gut ermitteln.

Viel bedeutsamer als dieser erste Einwand ist das zweite Bedenken, das Starkenstein gegen die Auswertung positiver Schmerzreaktionen hegt, und zwar ist das die Beobachtung, daß solche Schmerzreaktionen häufig auch noch in Narkose auftreten, obwohl das Bewußtsein hier offensichtlich erloschen ist. Daß derartige Fälle vorkommen, daran ist wohl nicht zu zweifeln, und Pohle und Nietschmann haben die Tatsache als solche auch nicht zu bestreiten versucht, aber sie haben sich die Frage vorgelegt, ob dieser Mißstand seiner Natur und Größenordnung nach wirklich so schwerwiegend ist, daß er die Analgesieprüfung im Tierversuch überhaupt unmöglich macht, oder ob er nicht vielmehr in die Klasse jener Fehler gehört, welche zwar die Genauigkeit des Versuchs beeinträchtigen, welche aber das Ergebnis nicht unmittelbar gefährden oder ins Gegenteil verkehren, kurz zu jenen Fehlern, wie sie schließlich jedem Verfahren anhaften, und das haben sie im einzelnen nachzuweisen sich bemüht.

Beim Versuch, den letzten Einwand auf sein richtiges Maß zurückzuführen, haben Pohle und Nietschmann zunächst darauf hingewiesen, daß sich neuerdings die Stimmen mehren, welche überhaupt den Sitz des bewußten Schmerzgefühls aus der Hirnrinde herausverlegen; namhafte Neurologen wie z. B. Edinger, Holmes und Head (11) treten nämlich dafür ein, daß die bewußte Schmerzempfindung schon im Sehhügel zustandekommt, jener großen Vorstation der Rinde, und so kann man wohl damit rechnen, daß in den ersten Anfangsstadien der Narkose unter Umständen auch dann noch ein halbbewußter, dumpfer Schmerz empfunden wird, wenn die Hirnrinde schon mehr oder minder ausgeschaltet ist, und Starkenstein hat auch selbst zugegeben, daß manchmal im Halbschlaf der Schmerz sogar stärker wahrgenommen wird als bei vollkommen klaren Sinnen.

Schon aus diesen Erwägungen folgt, daß dem Einwand keine übertrieben große und allgemeine Bedeutung zukommt, und daß sich der Fehler nur bei wirklich tiefer Narkose bemerkbar macht, und selbst da lassen sich irrige Schlüsse leicht vermeiden, notwendig ist nur, daß man bei jeder Schmerzprüfung sich gleichzeitig darüber unterrichtet, ob das Sensorium des Versuchstieres frei oder getrübt ist. Findet man dabei Anzeichen einer tieferen Benommenheit, so muß man selbstverständlich auf die Auswertung des Tierversuches verzichten, ist aber das Bewußtsein überhaupt nicht oder jedenfalls nicht in erheblichem Maße getrübt, so hat man immerhin einige Gewähr, daß dem positiven Test auch empfundener Schmerz entspricht, und man kann auf diese Weise die Reichweite des Fehlers abgrenzen, und das ist auch der Gedankengang, von dem Pohle und Nietschmann sich leiten ließen.

Um entsprechend den dargelegten Richtlinien die früheren Ergebnisse von Pohle und Spieckermann sicherzustellen, prüften Pohle und Nietschmann bei der Nachuntersuchung neben der letalen und analgetischen auch die narkotischen Wirkungen der Kombination, und zwar versuchten sie die letztere in 3 verschiedenen Intensitätsstufen zu erfassen. Sie achteten bei jeder Schmerzprüfung

darauf, erstens, ob die Mäuse gerade und aufrecht gingen, oder ob sie taumelten und schwankten, zweitens ob sie Seitenlage einnahmen oder nicht, wenn sie sich selbst überlassen wurden, und drittens, ob sie die Seitenlage auch festhielten, wenn man versuchte, durch starkes Kneifen in den Schwanz sie aufzuwecken, und sie gewannen auf diese Weise Anhaltspunkte dafür, ob das Sensorium der Versuchstiere rauschartig verwirrt war (Taumelgang), oder ob es traumhaft getrübt war (erweckbare Seitenlage), oder ob eine volle Betäubung bestand, wie sie etwa dem Toleranzstadium der Narkose entspricht (unerweckbare Seitenlage).

Bei der systematischen Durchuntersuchung der Kombination, welche nach dem von Loewe (12) angegebenen graphischen Verfahren vorgenommen wurde, ergab sich nun, daß im Mischfeld allerdings ein Abschnitt vorhanden ist, wo die positive Schmerzreaktion bis tief in den Bereich voller Betäubung reicht, d. h. es fand sich tatsächlich eine Fehlerzone, wo der Schmerztest versagt, und zwar im Gebiet veronalreicher Mischungen. Für den Hauptteil des Mischfeldes aber konnten Pohle und Nietschmann den Nachweis erbringen, daß überall da, wo Schmerzreaktionen vorhanden waren, auch das Bewußtsein erhalten, oder jedenfalls nicht nennenswert eingeschränkt war. Und da zu diesen Bezirken auch der Veramonabschnitt gehörte, so konnten sie es wahrscheinlich machen, daß der durch den Tierversuch ausgewiesene Antagonismus wirklich den Tatsachen entspricht, und sie lieferten damit gleichzeitig den Beweis, daß der Tierversuch trotz aller Starkensteinschen Bedenken brauchbar ist.

Läßt man den Satz gelten, daß bei erhaltenem Bewußtsein und bei starkem Reiz objektive Abwehr auf subjektiven Schmerz hindeutet, dann hat die tierexperimentelle Schmerzprüfung durch Pohle und Nietschmann eigentlich schon eine hinreichende Begründung erfahren; aber angesichts der grundsätzlichen Bedeutung und Wichtigkeit der angeschnittenen Frage hielten wir es nicht für überflüssig, das ganze Problem auch noch von einer anderen Seite aus zu beleuchten und von einer anderen Seite aus den Nachweis zu versuchen, daß im größten Teil des Mischfeldes und vor allem im Veramongebiet die Abwehr bewußt erfolgt, und daß man nur in einem verhältnismäßig kleinen Nebenbezirk mit unbewußten Reaktionen zu rechnen braucht.

Bei unseren Versuchen gingen wir von der Beobachtung aus, daß die subkortikalen Schmerzbahnen normalerweise von der Hirnrinde aus hemmende Impulse erfahren. Derartige hemmende Einflüsse sind von den verschiedensten Untersuchern festgestellt worden, z. B. von Head und Holmes (11), von Amsler (13), Silver (14) und vielen anderen, d. h. ihre Existenz steht wohl außer allem Zweifel, und da man doch wohl annehmen darf, daß ihr Vorhandensein im Einzelfall auf die Funktionstüchtigkeit der Großhirnrinde und damit auf das Erhaltensein des Bewußtseins hindeutet, so haben wir bei einer nochmaligen Nachuntersuchung der Kombination Veronal-Pyramidon zu ermitteln gesucht, ob der hemmende Rindeneinfluß wirklich

überall wirksam und nachweisbar war, wo wir positive Schmerzreaktionen feststellten, oder ob in manchen Mischbezirken die Abwehr rein subkortikal und ungehemmt vor sich ging, und wir schlossen im ersten Fall auf das Verhandensein von subjektivem Schmerz, im zweiten Fall auf das Fehlen bewußter Empfindungen.

Die Prüfung der Kombination erfolgte auch hier wieder genau wie bei allen bisherigen Untersuchungen im Loeweschen Mischfeld (12), d. h. wir trugen auf den beiden Achsen eines Koordinatensystems einerseits die Veronal-, anderseits die Pyramidondosen ab, und untersuchten dann systematisch den ganzen durch die beiden Achsen abgegrenzten Raum, welcher alle zwischen den beiden Einzelsubstanzen überhaupt denkbaren Mischungen in sich einschließt. Um dabei nun festzustellen, ob die Abwehr auf Schmerzreize bewußt oder unbewußt erfolgt, bestimmten wir im Mischfeld die Grenzlinie dieser Abwehrreaktionen einerseits bei normalen Mäusen, anderseits bei Tieren, denen vorher operativ die Großhirnrinde entfernt worden war, d. h. also bei künstlich enthemmten Tieren, und wir versuchten dann die normale analgetische Isobole mit Hilfe dieser Kontrollisobole auszuwerten. Fanden wir dabei, daß die normalen Mäuse die Abwehr offensichtlich eher einstellten als großhirnlose Tiere, so schlossen wir auf das Erhaltensein der Rindenhemmung, d. h. auf das Erhaltensein des Bewußtseins. Fanden wir dagegen, daß die normalen Mäuse die Abwehr gleich lang aufrechterhielten wie operierte Tiere, so entnahmen wir daraus, daß es durch narkotische Einflüsse auch bei ihnen schon zu einer mehr oder minder vollständigen Enthemmung gekommen war. In diesem Fall schlossen wir aus der Lähmung der Hirnrinde auf eine tiefe Benommenheit, und wir gewannen so durch den Vergleich mit enthirnten Tieren Anhaltspunkte für die Beurteilung unserer analgetischen Isobole.

Die Auswahl der Mäuse erfolgte wieder nach den früher dargelegten Grundsätzen, d. h. es wurden ausschließlich männliche Tiere gebraucht. Ein Mindestgewicht von 15 g, bezw. ein Höchstgewicht von 23 g wurde nicht überschritten, und ebenso wurden alle Tiere ausgeschieden, die im Vorversuch nicht einwandfrei auf den benutzten Schmerztest reagierten. Die Schmerzprüfung wurde nach Pohle und Spieckermann in der Weise vorgenommen, daß wir der Schnauze des Tieres langsam und vorsichtig eine eben verglühende Nadel näherten, wobei normalerweise ein heftiges Wegzucken erfolgt, noch ehe die Nadel den Kopf berührt. Da die Einführung der Schlundsonde bei den operierten Mäusen Schwierigkeiten bereitete, so wählten wir zur Darreichung der Mittel wieder den subkutanen Weg wie bei den ersten Versuchen im hiesigen Institut. Die eine Substanz wurde rechts, die andere links der Wirbelsäule unter die Rückenhaut gespritzt, und zwar kam Pyramidon in 2 % Lösung zur Anwendung, während wir uns bei dem schwerlöslichen Veronal-Natrium mit einer Sättigung von 1,5 % begnügten.

Die zur Festlegung der Kontrollisobole benötigten großhirnlosen Tiere wurden am Vortage operiert. Die Mäuse wurden dazu in Bauchlage auf ein kleines Brettchen aufgespannt, die Kopf- und Nacken-

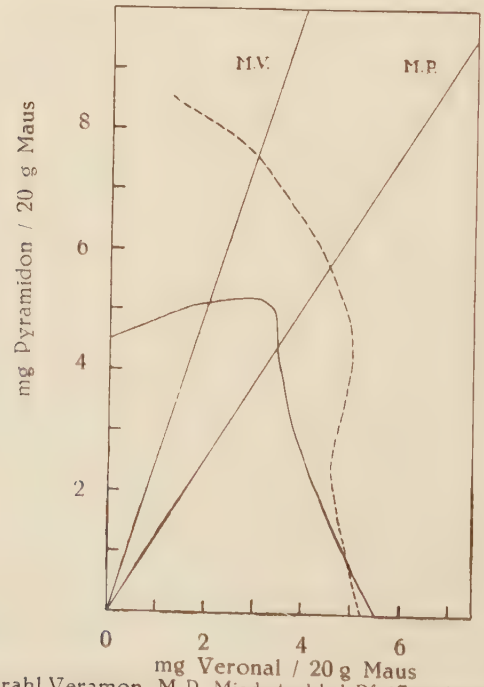
haare wurden sorgfältig entfernt und die Haut erhielt einen Jodanstrich. Erst dann begannen wir, um den Tieren nicht unnötig Äther zu geben, mit der Narkose, die wir überhaupt so schonend wie möglich gestalteten, um die Mäuse nicht zu schädigen. Bei den ersten Versuchen machten wir nämlich die Erfahrung, daß nach überlangen Narkosen Schleimhautreizungen auftraten, z. B. Schleimpfröpfe in der Harnröhre, was später bei sparsamerem Gebrauch des Äthers nicht mehr vorkam. Waren die Tiere hinreichend betäubt, dann wurde die Kopfhaut durch einen langen Sagittalschnitt gespalten, die Wundränder wurden durch stumpfe Arterienklemmen möglichst weit seitlich auseinandergezogen und das knöcherne Schädeldach auf diese Weise freigelegt. Zur Abtragung der Schädeldecke benutzten wir dann einen Thermokauter, und zwar verschorften wir mit seiner Hilfe zuerst die Pfeilnaht, dann die Lambdanaht, und zum Schluß eine lange, bogenförmige Linie, welche beiderseits lateral dicht über den Augen wieder nach vorn führte. Wir bemühten uns dabei, ganz vorsichtig und behutsam vorzugehen, d. h. wir arbeiteten uns nur langsam durch den Knochen hindurch, indem wir immer nur die oberflächlichsten Knochenschichten verkohlten, und dann erst die weiße Asche mit einem Spatel abkratzten, und es gelang uns auf diese Weise erstens, die unter den Nähten liegenden venösen Sinus schon vor Eröffnung der Hirnhöhle zu verschorfen und unnötige Blutungen auf diese Weise zu vermeiden, und zweitens wurde der Knochen bei diesem stufenweisen Vorgehen auch so zermürbt, daß sich nach einiger Zeit die rechts und links über beiden Großhirnhemisphären liegenden Schädelkalotten ohne jede Gewaltanwendung aufheben ließen.

Hat man die beiden Knochenplatten entfernt, dann bleibt nur das Kleinhirn unter der Schuppe des Hinterhauptbeines verborgen, während das Großhirn in seiner ganzen Ausdehnung freiliegt, und wir haben nun mit einem kleinen Messer beiderseits die Seitenventrikel eröffnet und uns die Streifenkörper sichtbar gemacht. Unter peinlich genauer Messerführung wurde dann zunächst die Hirnrinde lateral, über und vor den Stammganglien abgetragen und dann wurden die restlichen Teile des Großhirns, d. h. vor allem die Riechlappen und die medial zwischen beiden Streifenkörpern stehengebliebenen schmalen Rindenstreifen, wieder mit dem Thermokauter zerstört, weil es bei Gebrauch des Messers in diesen Bezirken leicht zu Blutungen kam. Wir begnügten uns dabei mit möglichst gelinder Glut, um nicht durch die ausstrahlende Hitze auch die Stammganglien zu schädigen. Zeigten sich nach völliger Entfernung des Großhirns noch vereinzelte blutende Stellen, so wurden auch diese verschorft und dann die Haut mit fortlaufender Naht über die Hirnwunde geschlossen und mit Collodiumlösung verstrichen.

Wenn die Tiere aus der Narkose erwachten, zeigten sich in der Regel zuerst Krämpfe oder andere Zeichen motorischer Erregung; aber diese unmittelbaren Operationsfolgen klangen stets nach wenigen Stunden ab, und es entwickelte sich dann das charakteristische Bild völliger Verblödung, wie wir es bei großhirnlosen Tieren kennen, d. h.

die Mäuse nahmen spontan keine Nahrung mehr auf, sie saßen stundenlang bewegungslos im Glas, meist in Hockstellung auf den Hinterbeinen, und wenn man sie in Freiheit setzte, machten sie keinerlei Versuch, die Flucht zu ergreifen. Nur wenn von außen ein Anstoß erfolgte, entfernten sie sich einige Schritte von ihrem Platze, aber ihre Bewegungen waren selbst dann so langsam und bedächtig, daß sie wie mit der Zeitlupe aufgenommen erschienen. Die Steifigkeit der Glieder und die Krümmung des Rückens sprach im übrigen für einen allseitig gesteigerten Muskeltonus.

Angesichts des fehlenden Nahrungstriebes blieb uns nichts anderes übrig, als die Tiere künstlich zu ernähren, was uns indessen nur unvollkommen gelang. Am besten ging die Fütterung noch vonstatten, wenn wir eine Glasspritze mit Milch füllten, die Kanüle abnahmen und den unbewaffneten Ansatz der Maus so tief ins Maul einführten, bis der Schluckreflex ausgelöst wurde. Dann glückte es im allgemeinen, dem Tier bei einer Mahlzeit etwa $^1/_2$ ccm Milch zuzuführen, aber selbst wenn wir 4 derartige Mahlzeiten verabreichten und wenn wir außerdem täglich $^1/_2$ ccm 10%iger Traubenzuckerlösung unter die Haut spritzten, gaben wir den Tieren noch nicht das Kalorienminimum; die Mäuse nahmen vielmehr täglich 2–3 g ab, sie starben uns alle im Lauf von spätestens 8 Tagen an allgemeiner Erschöpfung, und wir waren hauptsächlich aus diesem Grunde gezwungen, die Tiere bald in Versuch zu nehmen. Wie bereits betont, wurden sie etwa 24 Stunden nach der Operation angesetzt. Zur Festlegung der Kontrollisobole wurden insgesamt mehr als 70 Mäuse operiert und jeder Mischpunkt mit mindestens 4 Tieren belegt.



M.V. Mischstrahl Veramon, M.P. Mischstrahl d. Pfeifferschen Molekülverbindung.

Die nebenstehende Abbildung veranschaulicht das Ergebnis unserer Versuche. Sie zeigt ein Nomogramm der Kombination Veronal-Pyramidon mit 2 Isobolen, und zwar stellt die ausgezogene Linie die normale analgetische Isobole dar, während die gestrichelte Linie die Vergleichsisobole wiedergibt, welche wir bei Prüfung operierter, großhirnloser Mäuse ermittelten. Zur besseren Orientierung sind außerdem die Mischstrahlen des Veramons und der Pfeifferschen Molekülverbindung mit eingezeichnet.

Betrachten wir zunächst die normale Kurve, so können wir feststellen, daß sie bis in alle Einzelheuten hinein der alten analgetischen Isobole gleicht, welche seinerzeit Pohle und Spieckermann nach dem gleichen Verfahren und unter gleichen Bedingungen ermittelten. Sie zeigt dieselben Endpunkte auf den Achsen und denselben mäßigen Antagonismus und wir haben die Isobole nur deswegen hier nochmals bestimmt, um ganz sicherzugehen, daß nicht Einflüsse der Jahreszeit oder der Ernährung oder besondere Eigenheiten des benutzten Mäusestammes etwa von sich aus schon Abweichungen bedingen.

Ein ganz anderes Bild bietet demgegenüber die Kontrollisobole. Wie die Abbildung zeigt, tritt sie an der Veronalachse zwar ungefähr an der gleichen Stelle ins Mischfeld ein wie die Normalkurve, aber schon nach kurzem Verlauf überschneidet sie die alte analgetische Isobole und im Außenfeld entfernt sie sich dann so rasch, daß man im Bezirk des Pfeifferschen Mischstrahls schon eine um 30 % höhere Dosis braucht, um hier bei operierten Mäusen die Abwehr zu lähmen. Weiter im Veramongebiet beträgt dann der Dosenunterschied sogar 45 % und jenseits des Veramonstrahls vergrößert sich der Abstand noch darüber hinaus, bis die Isobole dann kurz vor der Pyramidonachse ihre Ende erreicht. Daß die Kurve vorzeitig abbricht, ist dadurch bedingt, daß sie hier kurz vor dem Ziel in ein Mischgebiet eindringt, in dem das Pyramidon bereits tödlich wirkt. Alle Tiere starben ohne Ausnahme hier an Krämpfen, und zwar folgte der tödliche Anfall in der Regel so schnell auf die Einspritzung, daß es nur in ganz vereinzelten Fällen möglich war, noch vorher auf Schmerz zu prüfen. Bei Fröschen haben Starkenstein, Hendrych und Escobar-Bordoy (15) die Beobachtung gemacht, daß Decapitation den Ausbruch von Pyramidonkrämpfen begünstigt, und Henkel (16) konnte im hiesigen Institut diesen Befund noch weiter vertiefen, indem er zeigte, daß bereits die Abtragung von Mittel- und Vorderhirn genügt, um die Enthemmung zu zeitigen; anscheinend gibt es also beim Frosch übergeordnete Centren, welche dem Ausbruch von Krämpfen entgegenwirken. Für die Maus scheint das aber nach unseren Versuchen nicht zu gelten; denn vergleichen wir das Krampffeld unseres Momogramms mit dem Krampffeld, welches seiner zeit Pohle und Spieckermann bei normalen Mäusen festlegten und welches sie durch ihre letale Isobole abgrenzten, dann finden wir keine sicheren Anhaltspunkt dafür, daß die Operation zu einer Ausbreitung der Krampfzone führt. Eine Enthemmung nach dieser Seite hin ist also nicht festzustellen, und falls die Maus der-

artige krampfhemmende Centren überhaupt besitzt, so scheinen sie danach jedenfalls nicht in der Hirnrinde zu liegen.

Nachdem wir den Verlauf beider Isobolen kennengelernt haben, kommen wir nun zu unserer eigentlichen Aufgabe und wollen zum Schluß versuchen, die Normalkurve mit Hilfe der geschilderten Kontrollisobole auszuwerten. Prüfen wir daraufhin zunächst das Gebiet veronalreicher Mischungen, dann sehen wir, daß die Normalkurve hier kaum Abstand hält, sie tritt vielmehr dicht an die Vergleichsisobole heran und das begründet allerdings den Verdacht, daß die Schmerzabwehr hier auch bei den nichtoperierten Mäusen enthemmt ist, und daß die Rinde durch narkotische Einflüsse hier fast im gleichen Maße ausgeschaltet ist wie durch die Operation. Sicherlich erfolgt die Abwehr hier unbewußt und so finden wir genau an der gleichen Stelle des Mischfeldes eine Fehlerzone, welche auch Pohle und Nietschmann als unzuverlässig abgegrenzt haben. Für das übrige Mischfeld gelten aber diese Bedenken nicht, denn wie das Nomogramm zeigt, hält sich die normale analgetische Isobole in allen anderen Bezirken in erheblicher Entfernung. In allen anderen Mischgebieten wird die Schmerzreaktion bei den normalen Mäusen viel eher unterdrückt, als bei den operierten, großhirnlosen Tieren, d. h. hier sind hemmende Rindeneinflüsse vorhanden, und so sehen wir im ganzen keinen Grund, den durch die Isobole ausgewiesenen Antagonismus anzuzweifeln. Für den größeren Teil des Mischfeldes und vor allem für das Veramongebiet ist durch unsere Versuche bewiesen, daß das Versuchstier sich solange im Besitz einer funktionstüchtigen Hirnrinde befindet, wie es sich überhaupt noch auf schmerzhafte Reize wehrt, d. h. bis zu den höchsten Veramongaben erfolgt die Abwehr bewußt, und so kommen wir auf dem hier eingeschlagenen Weg zu den gleichen Schlüssen wie Pohle und Nietschmann, nämlich daß bei sorgfältiger Berücksichtigung der möglichen Fehlerquellen und bei vorsichtiger Handhabung der Tierversuch zur Analgesieprüfung sehr wohl brauchbar ist.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bestimmt man im Mischfeld der Kombination Veronal-Pyramidon die Grenze, bis zu welcher schmerzhafte Reize noch mit Abwehrreaktionen beantwortet werden, und vergleicht man in dieser Beziehung das Verhalten normaler und großhirnloser Mäuse, so findet man, daß normale Tiere die Abwehr im allgemeinen eher einstellen.

2. Besonders ausgeprägt ist dieser Unterschied im Gebiet pyramidonreicher Mischungen und es wird daraus der Schluß gezogen, daß bei der Prüfung normaler Tiere hier hemmende Rindeneinflüsse wirksam sind, d. h. daß im Moment der Reizung die Hirnrinde noch funktionstüchtig ist, und daß die Abwehr hier bewußt erfolgt.

3. Weniger ausgeprägt ist der Unterschied im Gebiet veronalreicher Mischungen, und dementsprechend wird hier umgekehrt angenommen, daß die Hirnrinde durch narkotische Einflüsse schon mehr minder ausgeschaltet ist, und daß die Abwehr hier unbewußt erfolgt.
4. Da Veramon in das Gebiet pyramidonreicher Mischungen gehört, so wird der durch die analgetische Isobole ausgewiesene Antagonismus als echt angesehen, und zur Beurteilung des Präparates der Tierversuch als zuverlässig und brauchbar betrachtet.
5. Während die subkortikalen Schmerzreaktionen durch Abtragung der Hirnrinde enthemmt werden, ist eine ähnliche Enthemmung der Pyramidonkrampfwirkung bei der Maus nicht festzustellen.

Zum Schluß spreche ich Herrn Doz. Dr .med. Pohle für die Überlassung der vorliegenden Arbeit sowie für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Versuche meinen aufrichtigen Dank aus.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. med. Geßner für die mir gewährte Unterstützung und für die mir in bereitwilliger Weise zur Verfügung gestellten Hilfsmittel des Pharmakologischen Institutes.

SCHRIFTTUM

1. Pohle, K. u. Spieckermann, W.: Arch. f. exp. Path. **162**, 685 (1931).
2. Pohle, K. u. Vogel, F.: Ebenda **162**, 706 (1931).
3. Pohle, K. u. Dittrich, P.: Ebenda **162**, 716 (1931).
4. Starkenstein, E.: Therapeutische Halbmonatshefte **35**, 629 (1921).
5. Starkenstein, E.: Klin. Wochenschr. 1925 I, S. 114.
6. Starkenstein, E.: Arch. f. exp. Path. 165, 325 (1932).
7. Nietschmann, A.: Inaugural-Dissertation Halle (1936).
8. Pohle, K. u. Nietschmann, A.: Arch. f. exp. Path. erscheint demnächst.
9. Hildebrandt, F.: Ebenda, 174, 405 (1934).
10. Edd é, N.: Il. of Pharmacology a. exper. Therapeut. **45**, 339 (1932).
11. Foerster, O.: Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände. — Sonderbd. z. klin. Chir., Urban u. Schwarzenberg Berlin 1927.
12. Loewe, S. u. Muischneck, H.: Arch. f. exp. Path. **114**, 313 (1926).
13. Amsler, C.: Ebenda, **90**, 259 (1921).
14. Silver, S.: Ebenda **158**, 219 (1930).
15. Starkenstein, E., Hendrych, E. und Escobar-Bordoy, I.: Ebenda, **176**, 486 (1934).
16. Henkel, E.: Über die Krampfwirkung des Pyramidons, Inaug.-Dissertation Halle (1937).

LEBENSLAUF

Am 21. Oktober 1911 wurde ich, Karl Hermann Albert Welke, als Sohn des Rentmeisters Albert Welke und seiner Ehefrau Anna, geb. Linke, in Stettin geboren.

Ich besuchte die Staatliche Aufbauschule in Altdöbern (N.-L.) und legte dort im Februar 1931 die Reifeprüfung ab.

Darauf begann ich das Medizinstudium. Ich habe die Universitäten in Halle, Kiel und Berlin besucht. Die Vorprüfung bestand ich im Oktober 1933 in Halle, ebendort auch die ärztliche Prüfung im November 1936.

Im praktischen Jahr bin ich fünf Monate am Tuberkulose- und Allgemeinen Krankenhaus in Treuenbrietzen und drei Monate an der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Halle tätig gewesen. Zur Zeit arbeite ich an der Inneren Klinik des Rudolf-Heß-Krankenhauses in Dresden.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen